FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 753

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CASTETS

né le 16 juin 1940 à Mérignac (Gironde)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE COMPAREE DE L'ELIMINATION DES CORTICOSTEROIDES URINAIRES AU COURS DES TRAITEMENTS CORTICOIDES ASSOCIES OU NON A L'A.C.T.H. , LEUR EVOLUTION DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU PENDANT TROIS MOIS APRES L'ARRET DU TRAITEMENT HORMONAL

Président : Monsieur COSTE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude CASTETS

né le 16 juin 1940 à Mérignac (Gironde)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE COMPAREE DE L'ELIMINATION DES CORTICOSTEROIDES URINAIRES AU COURS DES TRAITEMENTS CORTICOIDES ASSOCIES OU NON A L'A.C.T.H. , LEUR EVOLUTION DANS LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU PENDANT TROIS MOIS APRES L'ARRET DU TRAITEMENT HORMONAL

Président : Monsieur COSTE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . } Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRIGAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	BOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents, en témoignage de ma reconnaissance
et de mon affection,

A ma femme,

A toute ma famille.

A Mons'eur le Professeur COSTE

Médecin des Hôpitaux

Professeur de Rhumatologie Médicale
et Sociale à la Faculté de Médecine de Paris.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur Jacques CHEVALLIER

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Médecin-Directeur du Centre de Cardio-Rhumatologie Infantile de Nanterre.

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

Avec l'expression de notre très grande reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur DURAND

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Médecin Cardiologue du Centre de Cardio-rhumatologie

Infantile de Nanterre.

qu'il veuille bien trouver ici le

témoignage de notre reconnaissance.

A Mademoiselle Christiane PHEDRE,

qui m'a conseillé et aidé.

Aux Infirmières,

dont la patience et le dévouement
ont permis la réalisation de ce travail.
Avec mes remerciements.

A tous les enfants du Centre.

A nos Maîtres,

En témoignage de notre reconnaissance pour l'enseignement qu'ils nous ont prodigué.

INTRODUCTION

L'opportunité d'une série d'injections de corticotrophine (A.C.T.H.) à la fin d'un traitement par les hormones cortico-surrénales se pose souvent au clinicien. Cette question reste très actuelle en raison d'opinions parfois divergentes.

Nous avons étudié ce problème :

1 - chez l'enfant rhumatisant,
2 - Après un traitement par les corticostéroïdes de moyenne durée (3 mois en moyenne),
3 - après administration de huit à vingt injections de corticotrophine retard en fin de traitement,
4 - à raison d'une injection , soit tous les trois jours, soit deux fois par semaine pendant un mois et demi en moyenne.

Le travail que nous avons fait a un but essentiellement pratique et tente de répondre à la question :

Dans les conditions où nous les avons pratiquées, les injections d'ACTH à la fin de la corticothérapie permettent-elles une stimulation de la surrénale importante et durable ?

L'étude a été effectuée sur vingt enfants, divisés en deux groupes de dix, Le premier groupe n'a pas reçu d'ACTH, le second groupe a été traité par l'ACTH.

Les résultats ont été appréciés :

1 - Pendant trois mois après l'arrêt du traitement

2 - Par l'étude de l'excrétion urinaire des corticoïdes surrénaliens.

3 - A raison d'un dosage urinaire toutes les deux semaines des I7 hydroxystéroïdes et des I7 cétostéroïdes, associé à celui de la créatinine des vingt quatre heures.

oOo

HISTORIQUE

Depuis que les corticoïdes et leurs dérivés sont utilisés en thérapeutique, les cliniciens ont été préoccupés par le syndrome de sevrage dû à l'inertie surrénale.

Dès 1937 D.J. INGLE et E.C. KENDALL (52-53) montrent que l'administration à des rats de doses importantes d'extraits surrénaux entraîne une atrophie du cortex surrénal. Par la suite, diverses études ont mis en évidence une diminution du poids de la glande surrénale (26 - 101) et une diminution de sa secrétion spontanée après corticothérapie ; son inertie fonctionnelle après un traitement cortisonique a été démontrée par le test de THORN (3I - 33 - 79 - 89), ou le test à la Métopyrone (22 - 68 - 69).

La baisse de la secrétion et de la synthèse de la corticotrophine endogène a été aussi observée (4I - 49 - 50 - 57).

De nombreux travaux permettent de penser que ce syndrome de sevrage est dû à une inhibition de la secrétion de la corticotrophine hypophysaire (49 - 50 - 57) par les corticoïdes exogènes ; l'inertie surrénale n'est que secondaire.

A la fin de la corticothérapie deux principaux problèmes intéressent le clinicien : quelle est l'intensité et la durée de l'inertie surrénale ? Comment la combattre ?

L'intensité de l'inertie surrénale est très variable, elle va des accidents les plus graves (44-81) à une expression uniquement biologique ; elle est grossièrement proportionnelle à l'importance et à la durée du traitement hormonal. La durée de cette inertie a été très bien étudiée par AL. GRABER (47) qui a montré qu'elle pouvait atteindre six à neuf mois chez des malades ayant reçu un traitement corticoïde très long ou ayant été opérés d'un adénome surrénalien avec syndrome de Cushing.

D'autres auteurs (11,12,58) ont étudié la réponse de la surrénale à des stimulations par l'AC.T.H. après l'arrêt du traitement. Ils ont prouvé qu'il fallait plusieurs jours et parfois plusieurs semaines avant d'obtenir une réponse normale ; ils ont mis aussi en évidence des différences individuelles considérables.

Le second problème qui se pose consiste en l'étude des moyens à mettre en oeuvre pour éviter une telle aplasie ou pour accélérer la récupération fonctionnelle de la surrénale.

Un premier moyen réside dans le choix du mode d'administration de l'hormonothérapie. Il est en particulier préconisé de diminuer très progressivement les doses journalières en fin de traitement, ou bien de prescrire les corticoïdes un jour sur deux (94), ou encore de les donner le matin, au moment où la sécrétion endogène d'hydrocortisone est à son minimum (38).

Un second procédé consiste à tenter de remédier à l'insuffisance surrénale en associant d'autres thérapeutiques au traitement cortisonique ; il a été en particulier proposé d'adjoindre aux corticoïdes soit de la testostérone (93 - 92 - 102), soit surtout de l'A.C.T.H.

Le mode d'administration de la corticotrophine est très variable, certains auteurs préconisent des injections quotidiennes en fin de traitement (26);

d'autres l'administrent tous les cinq jours (97), pendant toute la durée du traitement cortisonique.

Nous avons choisi un moyen terme souvent proposé : "relance" de la surrénale par huit à vingt injections d'A.C.T.H. à raison d'une injection tous les trois jours.

oOo

ETUDE PRELIMINAIRE

Une étude préliminaire, menée en dehors de tout traitement, avec les mêmes méthodes que lors de l'expérimentation proprement dite, a été pratiquée sur un échantillon de dix enfants n'ayant jamais reçu de corticostéroïdes ou n'en ayant pas reçu depuis plus de trois mois.

Cette étude a eu pour but :

1 - De préciser les valeurs normales des 17 Hydroxystéroïdes urinaires, des 17 cétostéroïdes urinaires, de la créatinurie par vingt quatre heures, pour un groupe témoin d'enfants vivant dans les conditions du centre.

2 - D'étudier les variations des différents dosages biologiques en fonction des individus et de leur âge.

3 - Elle a permis de mettre en évidence l'intérêt des rapports 17 Hydroxystéroïdes/Créatinine et 17 cétostéroïdes/créatinine.

4 - Elle nous a guidés pour établir le plan de l'expérimentation définitive.

Résultats obtenus :

N° dossier	Nom-prénom	Sexe F ou G	Age - année	Poids kg	Taille cm.	17 OHS mg/24 h.	17 CS mg/24 h	Créatinine g/24 h.	Diurèse mg/24 h.	17 OHS - Créat. mg/g
1151	Rhi... Marc	G	5	15	97	1,4	0,5	0,26	360	5,39
1121	Des... Patrick	G	6	19	116	1,4	0,9	0,40	325	3,5
1189	MEX... Christiane	F	7	19	117	2,8	0,8	0,51	800	5,5
1118	UOL... Nicole	F	8	30	130	2,8	1,0	0,52	795	5,37
910	SCH... Philippe	G	9	40	143	5,8	2,6	1	760	5,8
1323	BUZ.. Marie	F	9	22	133	6,2	0,7	0,52	690	11,9
1177	MAR..Jeanette	F	10	26	131	3,4	2,4	0,58	650	5,85
1160	Rha..Malika	F	11	30	133	2,9	1,8	0,73	940	2,46
1073	MER.J-P.	G	14	51	160	6,5	5,6	1,14	850	4,9
1043	HAM..Pierre	G	15	46	163	4,5	4,3	1,20	1000	3,59
Moyenne générale		5 F 5 G	9,4	29,9	132,3	3,77	2,06	0,686	717	5,42

L'analyse de ces résultats montre :

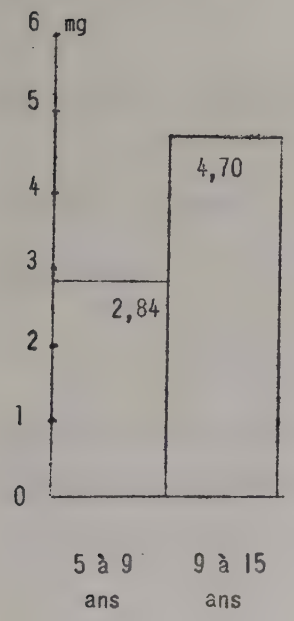
1 - La variabilité individuelle importante du taux des I7 O.H.S., 17 C.S., Créatinine, volume urinaire, deux enfants de même âge pouvant avoir des valeurs d'excrétion variant du simple au double. Ce fait nous a imposé une étude définitive de type statistique.

2 - L'augmentation importante des I7 O.H.S., I7 C.S., Créatinine, Volume urinaire en fonction de l'âge des enfants.

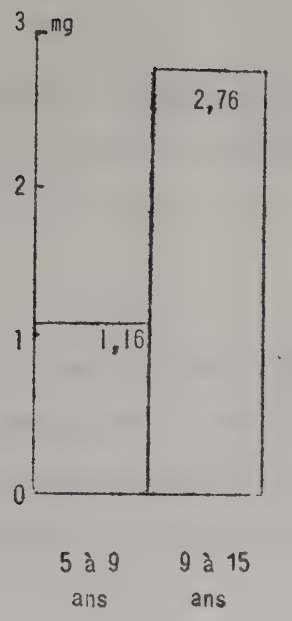
La valeur moyenne des dosages des cinq enfants les plus jeunes a été comparée à celle obtenue pour les cinq enfants les plus âgés.

Les résultats obtenus sont résumés dans les tableaux ci-après :

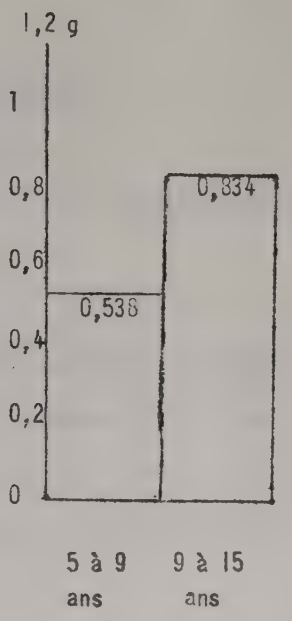
I7 O.H.S. urinaires/24 h



I7 C.S. urinaires/24 h

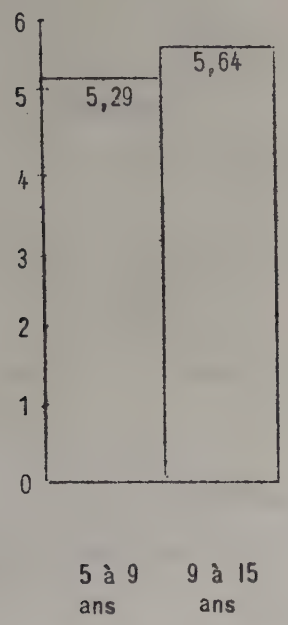


Créatininurie /24 h

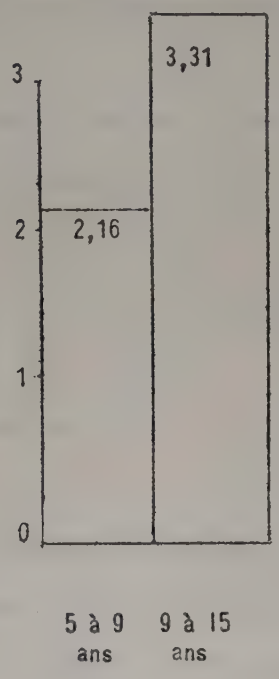


Il a paru très intéressant de rapporter les I7 O.H.S. et les I7 C.S. à la créatinine. Ce mode d'expression des résultats préconisé par G.W. THORN (89) nous a semblé particulièrement utile car il permet de diminuer dans une très large mesure les différences d'excrétion dues à l'âge, ainsi que le montre les schémas suivants :

17 O.H.S. (mg)/créatinine (g)



17 C.S. (mg)/créatinine (g).



Remarque : les rapports I7 O.H.S. urinaires/ créatininurie
et 17 C.S. urinaires/créatininurie
ont été calculés en exprimant les I7 O.H.S. et les I7 C.S. en milligrammes et la créatinine en grammes.

L'analyse de ces tableaux comparativement aux précédents permet de remarquer que la différence entre les deux classes d'âge est beaucoup moins importante lorsque les résultats sont exprimés sous forme de rapport, le groupe des enfants les plus âgés conservant une valeur plus forte.

Nous avons tenté d'exprimer ces résultats sous forme de pourcentage par rapport à la valeur moyenne.

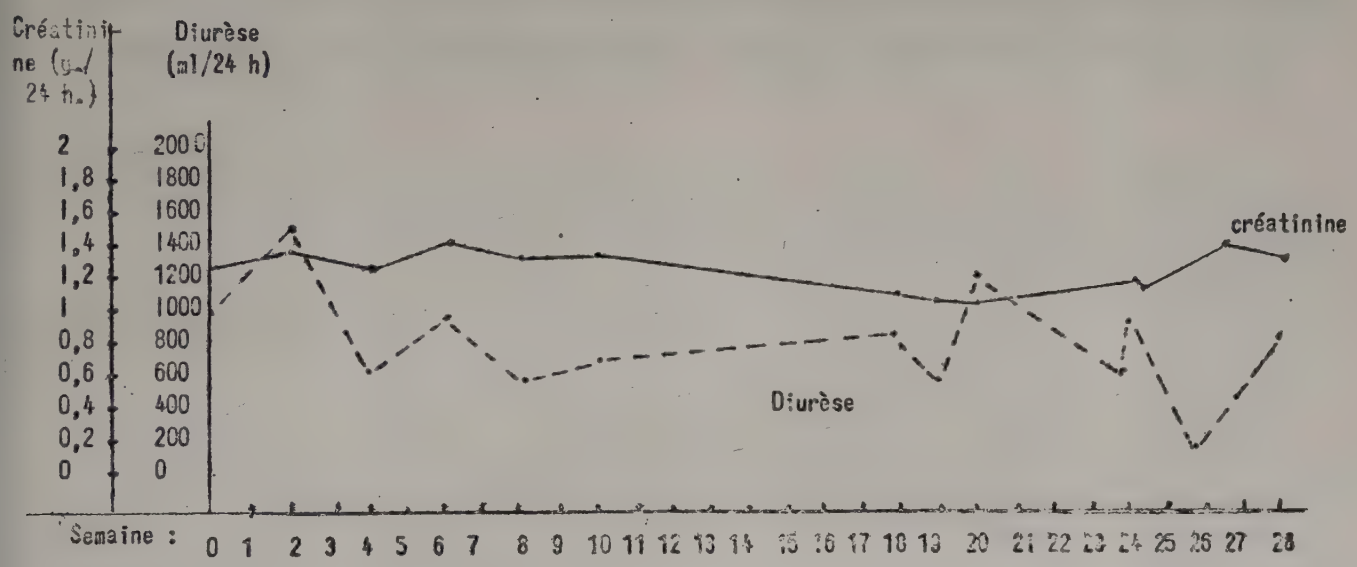
	Unités	5 à 9 ans	9 à 15 ans	Moyenne	Ecart à la moyenne
I7 O.H.S.	mg	2,84	4,70	3,77	± 25 %
I7 O.H.S. /Créatinine	mg/g	5,29	5,64	5,47	± 3,3%
I7 C.S.	mg	I,I6	2,76	I,96	± 4I %
I7 C.S. /Créatinine	mg/g	2,I6	3,3I	2,74	± 2I %

La correction est très bonne dans le cas des 17 O.H.S. puisqu'elle permet de diminuer l'écart à la moyenne de ± 25 % à ± 3,3 % entre les deux classes d'enfants ; elle est moins efficace mais reste cependant intéressante dans le cas des I7 C.S. Ce résultat moins bon est certainement dû à l'augmentation rapide des I7 C.S. au moment de la puberté. (L'origine complexe des 17 C.S. a fait que nous leur avons accordé moins d'importance dans notre étude).

Pour utiliser ces rapports dans notre travail définitif il fallait encore vérifier le caractère constant de la créatininurie de l'enfant pendant plusieurs mois.

Pour cela treize dosages de la créatininurie ont été effectués, à des rythmes différents pendant plus de six mois chez un même enfant.

Dossier n° 1108			Nom : PAR... Emile					Age : 14 ans			Poids 47 kg			Moy.
Dates	29.11.65	16.12.65	29.12.65	11.1.66	24.1.66	8.2.66	12.4.66	18.4.66	25.4.66	23.5.66	24.5.66	10.6.66	20.6.66	
Diurèse (mc)	990	1410	680	990	630	750	860	640	1200	700	950	315	1060	855
Créatinine (g/24 h)	1,26	1,33	1,27	1,38	1,30	1,30	1,10	1,08	1,08	1,20	1,18	1,38	1,25	1,25



Sur ce tableau nous constatons la grande variabilité de la diurèse au cours du temps. Il sera donc impossible de prendre le volume urinaire comme référence. Par contre la créatininurie, compte tenu des variations dues aux prélèvements et aux dosages eux-mêmes, reste suffisamment constante pour qu'on puisse utiliser les rapports 17 O.H.S./créatinine.

c - Nous avons aussi vérifié l'absence d'influence des traitements sur le taux de la créatininurie par vingt quatre heures.

Cette étude a porté sur quatre enfants. Nous avons effectué pour chacun un dosage en cours de traitement hormonal et un dosage plus de trois mois après, alors que les enfants ne recevaient plus aucune thérapeutique.

	N° dossier	Nom	Age	Avec traitement g/24 h	Sans traitement g/24 h
Corticoïdes seuls	1118	JOL... Nicole	9	0,54	0,52
	910	SCH... Philippe	9	0,91	1,0
	Moyenne			0,72	0,76
Corticoïdes + A.C.T.H.	1073	MER... Jean-Pierre	14	1,22	1,14
	1043	MAM... Amar	15	1,25	1,20
	Moyenne			1,23	1,17
Moyenne générale				0,97	0,96

Nous verrons plus loin, lors de l'étude proprement dite, que l'indépendance de la créatininurie vis à vis des traitements, ainsi que sa stabilité au cours de l'expérimentation sont confirmées par l'étude des résultats généraux.

Conclusions de l'étude préliminaire :

Cette étude a montré la variabilité importante des I7 O.H.S. et des 17 C.S. urinaires en fonction des individus et de leur âge , elle a confirmé le caractère constant de la créatinine chez un enfant donné en fonction du temps et l'absence d'influence sur la créatininurie des traitements administrés.

L'intérêt du rapport 17 O.H.S./ créatinine a été mis en évidence; en effet il apparait qu'il est pratiquement indépendant de l'âge des enfants.

oOo

MATERIEL ET METHODES

I - MATERIEL

ENFANTS .

L'étude a été pratiquée sur des enfants d'âge variant entre 5 et 15 ans presque tous traités pour rhumatisme articulaire aigu (18 sur 20).

Comme nous l'avons vu lors de l'étude préliminaire, les variations individuelles des 17 O.H.S. des 17 C.S. , de la créatininurie sont très importantes ; nous avons donc choisi de faire une étude sur deux groupes de dix enfants, l'un des deux groupes recevant de l'A.C.T.H. à la fin du traitement hormonal.

D'autre part l'âge des jeunes malades est lui aussi d'une importance majeure sur le taux d'excrétion des constantes biologiques étudiées. Les conditions particulières du centre de Cardio-Rhumatologie de Nanterre, qui reçoit des enfants de 5 à 15 ans, ne nous ont pas permis, malgré 67 lits d'hospitalisation, de trouver vingt enfants de même âge susceptibles d'être étudiés pendant plus de trois mois.

Nous avons tenté de constituer des couples d'enfants ayant reçu un traitement corticoïde équivalent et d'âge aussi voisin que possible, un des enfants

choisi au hasard recevant de l'A.C.T.H., l'autre n'en recevant pas. Si les premiers couples ont été faciles à former puisque tous les enfants du centre susceptibles d'être étudiés étaient disponibles, les derniers couples ont été beaucoup plus difficiles à constituer puisque nous devions attendre l'hospitalisation presque simultanée de deux enfants d'âge identique. Dans trois cas il nous a donc fallu apparier des enfants d'âge différent et choisir lequel d'entre eux recevrait de l'A.C.T.H.

De l'examen des premiers résultats il est apparu que la corticotrophine ne semblait pas avoir d'action à long terme sur les stéroïdes urinaires, Par prudence (et puisque les I7 O.H.S. et les I7 C.S. augmentent avec l'âge) nous avons choisi de nous placer dans une situation défavorable à cette hypothèse en administrant de l'A.C.T.H. aux trois enfants les plus âgés des couples.

Dans ces conditions le groupe d'enfant ayant reçu de l'A.C.T.H. s'est trouvé être en moyenne un peu plus âgé que le groupe sans A.C.T.H. nous avons vérifié que le poids moyen et la taille moyenne étaient, eux aussi, plus élevés.

	Age moyen	Poids moyen	Taille moyenne
Enfants avec A.C.T.H.	9,5	32,7	133,9
Enfants sans A.C.T.H.	9,1	29,8	131,2

II - METHODES

A - TRAITEMENTS

1 - Corticoïdes :

a - Mode d'administration :

Tous les jeunes malades ont reçu un traitement corticoïde équivalent consistant en l'administration journalière de deux milligrammes de Prednisone (Cortancyl ★) par kilo de poids jusqu'à normalisation de la vitesse de sédimentation, puis un milligramme/kilo et diminution de la prednisone de 5 mg par semaine en surveillant les tests biologiques. Le dernier palier a généralement été prolongé deux ou trois semaines. La durée moyenne du traitement corticoïde a été voisine de trois mois.

b - Problème de la Méthylprednisolone (Médrol ★)

De nombreux corticoïdes de synthèse et en particulier la prednisone s'éliminent partiellement sous forme de métabolites dosables par la réaction de PORTER et SILBER.

J. CHEVALLIER et G. DELAVILLE (23) ont montré que la méthyl prednisolone administrée per os n'est pas éliminée sous forme de composés dosables par la réaction de PORTER et SILBER. L'excrétion des corticoïdes surrénaux sous traitement a donc pu être étudiée grâce au remplacement de la prednisone par la méthylprednisolone en fin de traitement.

Il est à remarquer que la méthylprednisolone mise directement en présence de réactif donne lieu à la réaction de PORTER et SILBER.

La méthylprednisolone est mise en évidence dans les urines d'enfants atteints de syndrome néphrotique ou lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire ; dans ces deux cas elle parvient certainement dans les urines avant d'être entièrement métabolisée. Dans les autres cas la méthylprednisolone n'apparait pas dans les urines des enfants sous une forme donnant la réaction de PORTER et SILBER.

2 - Hormone adréno-corticotrope (A.C.T.H.)

a - Mode d'administration :

Dix enfants ont reçu, en fin de traitement par les corticoïdes, huit à vingt injections intramusculaires de 60 unités internationales 1962 d'ACTH. L'hormone adréno-corticotrope a été administrée sous forme de corticotrophine retard purifiée à raison d'une injection, soit tous les trois jours, soit deux fois par semaine.

b - Activité :

L'augmentation parfois très importante des 17 oxystéroïdes dosés dans les vingt quatre premières heures après l'injection d'A.C.T.H. (voir ci-après.) nous a permis de considérer que les doses administrées étaient certainement très suffisantes pour obtenir une bonne stimulation de la surrénale.

B - PRELEVEMENTS

1 - Collecte des urines

Les urines ont été collectées pendant vingt quatre heures consécutives de 9 heures à 9 heures. Pour limiter aux maximum les pertes d'urines toujours possibles chez des enfants nous avons tenté de les faire uriner toutes les 3 heures le jour et dès leur réveil le lendemain. Lorsque avant tout dosage une

La méthylprednisolone est mise en évidence dans les urines d'enfants atteints de syndrome néphrotique ou lorsqu'elle est administrée par voie intramusculaire ; dans ces deux cas elle parvient certainement dans les urines avant d'être entièrement métabolisée. Dans les autres cas la méthylprednisolone n'apparait pas dans les urines des enfants sous une forme donnant la réaction de PORTER et SILBER.

2 - Hormone adréno-corticotrope (A.C.T.H.)

a - Mode d'administration :

Dix enfants ont reçu, en fin de traitement par les corticoïdes, huit à vingt injections intramusculaires de 60 unités internationales 1962 d'ACTH. L'hormone adréno-corticotrope a été administrée sous forme de corticotrophine retard purifiée à raison d'une injection, soit tous les trois jours, soit deux fois par semaine.

b - Activité :

L'augmentation parfois très importante des 17 oxystéroïdes dosés dans les vingt quatre premières heures après l'injection d'A.C.T.H. (voir ci-après.) nous a permis de considérer que les doses administrées étaient certainement très suffisantes pour obtenir une bonne stimulation de la surrénale.

B - PRELEVEMENTS

1 - Collecte des urines

Les urines ont été collectées pendant vingt quatre heures consécutives de 9 heures à 9 heures. Pour limiter aux maximum les pertes d'urines toujours possibles chez des enfants nous avons tenté de les faire uriner toutes les 3 heures le jour et dès leur réveil le lendemain. Lorsque avant tout dosage une

perte d'urine a été mise en évidence nous avons fait recommencer le prélèvement, par contre une fois les dosages faits , nous avons décidé de conserver tous les résultats même si certains d'entre eux paraissaient alors erronnés.

2 - Dosages :

a - Les urines recueillies ont été analysées au laboratoire de Biochimie de l'Institut Prophylactique ou l'excrétion des 17 Hydroxystéroïdes, des 17 cétostéroïdes et de la créatinine par vingt quatre heures a été mesurée.

b - Les 17 Hydroxystéroïdes ont été dosés par la méthode de PORTER et SILBER.

Les 17 cétostéroïdes ont été dosés par la méthode de ZIMMERMANN.

C - MODE D'ETUDE DES STEROIDES SURRENAUX :

Il était possible d'apprécier le fonctionnement de l'axe diencéphalo-hypophyso-surrénal par de multiples méthodes. De nombreux auteurs se sont intéressés à la réponse de la surrénale après des test de THORN ou des tests à la métopyrone nous avons préféré étudier l'évolution spontanée des corticoïdes urinaires.

Il nous a semblé que, d'une part, les examens répétés par le test de THORN ou le test à la méthopyrone pouvaient, par les stimulations qu'ils provoquent, modifier la réponse de la surrénale, d'autre part, il était techniquement difficile de pratiquer plus de cent de ces tests sans risquer des erreurs considérables. Le rythme régulier des prélèvements étant un des caractères essentiels de notre étude, tout incident imposant un nouveau dosage aurait perturbé les résultats (puisqu'à la suite d'un test de THORN ou d'un test de la métopyrone les résultats restent modifiés plusieurs jours nous aurions dû

choisir entre deux méthodes : refaire les examens rapidement et risquer d'obtenir des valeurs erronnées ou attendre plusieurs jours et perturber ainsi le rythme des prélèvements).

Un dosage des 17 O.H.S. , des 17 C.S., de la créatinine a été pratiqué :

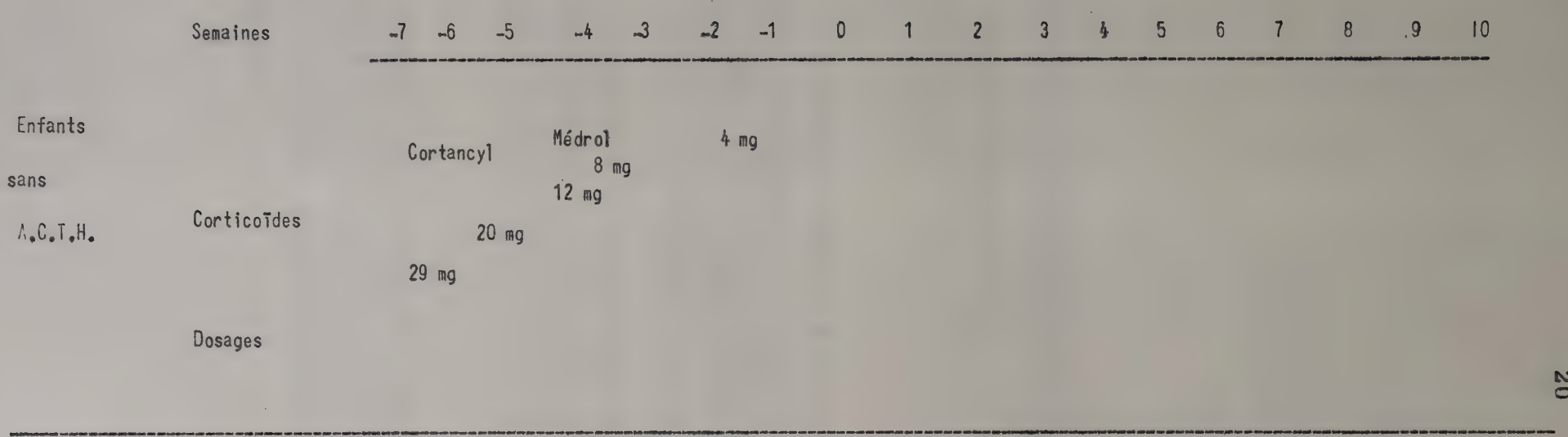
1 - Pour tous les enfants, un dosage sous 12 mg de méthylprednisolone seule a été effectué avant l'arrêt du traitement cortisonique. Ce dosage devant servir de référence pour l'étude de la remontée des corticoïdes surrénaux après l'arrêt du traitement a été évidemment pratiqué chez les enfants devant recevoir de l'A.C.T.H. avant toute administration de corticotrophine.

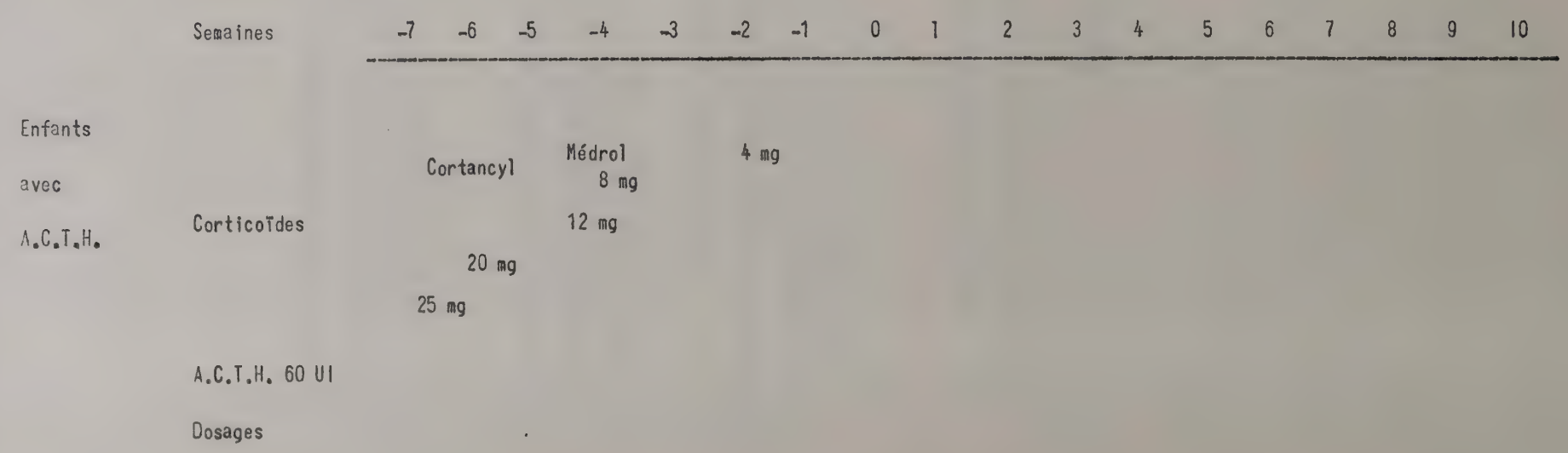
2 - Dans le groupe des enfants recevant de l'A.C.T.H., un certain nombre de dosages ont été effectués pendant la période des injections de corticotrophine; leur but était de vérifier l'efficacité immédiate des injections d'A.C.T.H. et de nous permettre d'apprécier la durée de la "reiance" ainsi obtenue.

3 - L'évolution des stéroïdes surrénaux a été étudiée chez tous les enfants pendant dix semaines après l'arrêt du traitement corticoïde à raison d'un dosage des I7 O.H.S. et des I7 C.S. toutes les deux semaines.

oOo

SCHEMA DE L'EXPERIMENTATION





RESULTATS

I - EFFICACITE A COURT TERME DE L'A.C.T.H.

Une première série de résultats concerne l'étude de l'efficacité à court terme de l'A.C.T.H. et la durée de son action sous traitement corticoïde.

Un certain nombre de dosages des 17 O.H.S. ont été pratiqués pendant la série d'injections d'A.C.T.H., soit le jour même de l'injection; soit l'un des trois jours suivants, chaque nouvelle injection bi-hebdomadaire de corticotrophine recommençant un cycle de trois ou quatre jours.

La "relance" de la surrénale a été appréciée par la comparaison des résultats ainsi obtenus avec ceux observés lors du dosage de référence pratiqué lorsque les enfants ne recevaient que 12 milligrammes de méthylprednisolone.

Nous avons exprimé les résultats observés dans le tableau I . Le tableau II a été établi à l'aide du précédent en donnant par convention une valeur de 1 aux 17 O.H.S. de référence, ceci pour permettre une comparaison plus aisée entre les enfants.

Nombre de semaines après le début des injections d'A.C.T.H.	Numéro de dossier	872	1064	938	1125	1050	1154	1135	1062	1073	1043	Moyenne générale (mg)
	Nom	PAR	DEC	DUT	BOU	BEN	NER	SAL	MAL	MER	HAM	
	Age	5	6	7	8	9	10	10	11	14	15	
	17 OHS avant la série d'injections d'ACTH (Méthyl-prednisolone seule)	0,72	3,2	1,6	1,4	0,8	1,7	1,2	1,9	0,93	1,7	1,5
lère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	0 à 24 heures après A.C.T.H.				30,2 23,5	8,2	20	4,4 2,9 2,8 4,9	3,7	17,8	19,7	14,3
lère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	24 à 48 heures après A.C.T.H.	1,6	1,8	6,3 3,4		1,9			1,2		7,4	3,1
lère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	48 à 72 heures après A.C.T.H.								0,54 1,4	5,5	2,2	2,8
lère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	72 à 96 heures après A.C.T.H.				1,6		1,6	1,0				1,4

Remarque : lorsqu'au cours de semaines successives un enfant a eu plusieurs dosages, séparés de l'injection d'A.C.T.H. par un même laps de temps, nous avons considéré la moyenne des dosages pour calculer la moyenne générale.

TABLEAU IV

Nombre de semaines après le début des injections d'A.C.T.H.	Numéro du dossier	872	1064	938	1125	1050	1154	1135	1062	1073	1043	Moyenne générale
	Nom	PAR.	DEC.	DUT.	BOU.	BEN.	HER.	SAL.	MAL.	MER.	HAM.	
	Age	5	6	7	8	9	10	10	11	14	15	
	17 OHS avant la série d'injections d'A.C.T.H. (Méthyl-prednisolone)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1ère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	0 à 24 heures après A.C.T.H.				21,6 16,8	10,2	11,7	3,6 2,4 2,3 4,1	1,9	19,3	11,6	11
1ère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	24 à 48 heures après A.C.T.H.	2,3	0,64	3,9 2,1		2,4			0,6		4,3	2,2
1ère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	48 à 72 heures après A.C.T.H.								0,3 0,7	5,9	1,3	2,5
1ère semaine 2 " 3 " 4 " 5 "	72 à 96 heures après A.C.T.H.				1,1		0,9	0,8				0,9

Remarque : La légère augmentation de la moyenne générale observée dans le tableau de 48 à 72 heures après A.C.T.H. s'explique par une valeur élevée dans une série courte.

L'analyse de ces deux tableaux montre :

1 - Dans les vingt quatre heures qui suivent l'injection d'A.C.T.H., une augmentation très importante des 17 O.H.S. moyens, les valeurs de base étant multipliées par dix. Ceci prouve que les doses de corticotrophine administrées ont été suffisantes et que la surrénale des enfants était généralement encore capable de bien répondre aux incitations.

Nous constatons aussi des variations individuelles considérables, augmentation de 1 à I, 9 dans un cas, de 1 à 21, 6 dans un autre cas, sans qu'aucune raison et en particulier de durée de traitement ou des doses administrées n'ait été retrouvée.

2 - Les jours suivants la secrétion des 17 O.H.S. va en diminuant pour revenir a une valeur voisine des chiffres de base en 4 jours et parfois même plus rapidement.

Bien que certaines séries soient courtes nous pensons pouvoir affirmer que la stimulation par l'A.C.T.H. n'a pratiquement pas durée plus de 4 jours environ.

oOo

II - EFFICACITE A LONG TERME DE L'A.C.T.H.

Après avoir résumé sous forme de tableaux les traitements hormonaux administrés et les dosages observés de quinzaine en quinzaine nous avons tenté d'analyser les résultats obtenus.

La durée des traitements et la quantité de corticoïdes administrés ont été d'abord étudiées, puis nous avons calculé quinzaine par quinzaine les valeurs moyennes de la diurèse par 24 heures, de la créatininurie, des 17 cétostéroïdes urinaires, des 17 hydroxystéroïdes urinaires , du rapport $\frac{17\,OHS}{\text{créatinine}}$ du groupe d'enfants ayant reçu des corticoïdes seuls et nous les avons comparées à celles du groupe ayant un traitement complémentaire par l'A.C.T.H. Les valeurs moyennes observées n'ont pas été fournies avec leur écart type ; en effet celui-ci, surtout affecté par les différences d'âge des enfants à l'intérieur de chaque groupe ne rendait pas compte de la variabilité réelle des dosages étudiés. Pour la même raison, l'analyse de la variance calculée pour chaque quinzaine n'a presque jamais mis en évidence de différences significatives.

Notre étude statistique définitive a été pratiquée en tenant compte de l'appariement par âge des enfants ; les résultats ainsi obtenus font l'objet de la dernière partie de notre travail.

oOo

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17OH.	17 céto	Créatinine	Diurè
872	PAR... Alexandre	G	5	19	111	avec corticoïdes	0,72	1,0	0,30	450
						1-2	0,42	1,0	0,55	380
						3-4	0,9	1,0	0,34	325
						5-6	1,2	0,6	0,36	325
						7-8	1,7	2,6	0,32	400
						9-10	1,1	0,6	0,23	265

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A.: 1ère crise
- Corticothérapie 67 jours
- Prednisone 40 mg /j. puis doses dégressives ; Méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 9 injections IM de 60 unités à raison de 2 par semaine.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
1064	DEC... Claudine	F	6	26	122	avec corticoïdes	3,2	1,9	0,84	930
						1-2	2,8	1,3	064	525
						3-4	2,5	1,7	0,54	600
						5-6	3,8	1,7	0,75	875
						7-8	2,7	1,6	0,73	680
						9-10	2,7	1,4	0,65	720

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. 1ère crise
- Corticothérapie 73 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H.: 8 injections IM de 60 unités à raison d'une tous les 3 jours.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
938	DUT... Jean-Pierre	G	7	27	126	avec corticoïdes	1,6	0,3	0,54	465
						1-2	1,6	1,7	0,32	540
						3-4	1,7	0,4	0,55	335
						5-6	2,7	1,0	0,67	730
						7-8	3,6	1,0	0,36	800
						9-10	1,7	1,4	0,40	415

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. 1ère crise
- Corticothérapie 72 jours
- prednisone 50 mg/j. puis doses dégressive, Méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 8 injections IM de 60 unités à raison de 2 par semaine.

Remarque : l'âge est exprimé en années, le poids en kg, la taille en cm, les 17 OHS, les 17 céto S en mg, la créatininurie en g. la diurèse en ml.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diu
1125	BOU... Christiane	F	8	27	128	avec corticoïdes	1,4	1,2	0,65	500
						1-2	2,0	1,8	0,51	465
						3-4	1,7	1,9	0,54	335
						5-6	2,2	0,7	0,43	675
						7-8	1,9	1,0	0,53	340
						9-10	2,8	1,8	0,54	350

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie 73 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H.: 8 injections IM de 60 unités à raison de 2 par semaine.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurès.
1050	BEN... Azzedine	G	9	31	135	avec corticoïdes	0,8	1,3	0,55	610
						1-2	1,5	2,2	0,60	800
						3-4	1,8	2,0	0,68	880
						5-6	1,8	1,1	0,12	805
						7-8	2,6	1,5	0,69	795
						9-10	4,1	2,0	0,75	720

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise avec péricardite
- Corticothérapie 100 jours
- Prednisone puis méthyl-prédnisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 14 injections IM de 60 unités à raison d'une tous les 3 jours

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurès.
1154	HER... Gérard	G	10	30	132	avec corticoïdes	1,7	1,7	0,72	1210
						1-2	1,6	2,8	0,82	1000
						3-4	2,7	2,0	0,84	1500
						5-6	2,6	1,7	0,81	1085
						7-8	2,7	2,2	0,79	1840
						9-10	2,8	2,0	0,98	1460

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie 94 jours
- Prednisone 40 mg/j puis doses dégressives, méthyl-prednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 8 injections IM de 60 unités à raison de 2 par semaine.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurès
1135	SAL... Murielle	F	10	37	135	avec corticoïdes	1,2	1,6	0,82	610
						1-2	2,2	1,0	0,78	725
						3-4	2,2	2,4	0,82	1405
						5-6	3,7	2,5	0,87	730
						7-8	1,3	1,1	0,37	260
						9-10	2,4	1,8	0,67	490

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. 1ère crise
- Corticothérapie 112 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 20 injections IM de 60 unités à raison de 2 par semaine.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurès
1063	SAL... Ahmed	G	11	34	132	avec corticoïdes	1,9	2,0	0,79	1010
						1-2	1,7	3,1	0,70	685
						3-4	2,8	3,5	0,86	910
						5-6	2,9	3,6	0,90	700
						7-8	3,0	3,6	0,99	575
						9-10	3,0	2,9	0,72	780

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. 1ère crise
- Corticothérapie 120 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement
- A.C.T.H. : 17 injections IM des 60 unités à raison d'une tous les 3 jours

N° Dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurèse
1073	MER... Jean-Pierre	G	14	48	156	Avec corticoïdes	0,93	2,9	1,22	2234
						1-2	4,9	5,3	1,20	670
						3-4	4,0	4,1	1,63	930
						5-6	5,3	4,8	1,60	820
						7-8	5,5	4,7	0,99	485
						9-10	5,4	5,3	1,46	930

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie 87 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement.
- A.C.T.H. : 12 injections IM de 60 unités à raison d'une tous les 3 jours.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
1043	HOM... Omar	G	15	48	162

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie 180 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone en fin de traitement

- A.C.T.H. : 13 injections IM de 60 unités à raison d'une tous les 3 jours.

Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurè
avec corticoïdes	3,1	2,8	1,25	2238
1-2	2,0	2,8	0,93	950
3-4	1,8	3,2	1,09	1380
5-6	2,9	2,3	1,35	580
7-8	2,4	2,5	1,13	620
9-10	2,7	2,9	1,17	820

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
1119	GUE... Christian	G	5	17	111

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A.: 1ère crise
- Corticothérapie : 110 jours
- Prednisone 30 mg/j puis doses dégressives méthyl-prednisolone en fin de traitement
- Pas d'A.C.T.H.

Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	0,9	0,7	0,28	305
1-2	1,9	0,9	0,32	310
3-4	2,0	1,0	0,35	475
5-6	2,1	1,1	0,40	340
7-8	1,5	0,8	0,23	370
9-10	2,1	1,0	0,34	410

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
901	GER... Valérie	F	5	16	109

RESUME DU TRAITEMENT NORMAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie : 47 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	1,4	0,5	0,38	330
1-2	1,4	0,3	0,40	380
3-4	2,6	1,6	0,62	450
5-6	1,4	0,7	0,32	330
7-8	1,0	1,0	0,31	350
9-10	2,0	1,7	0,30	330

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
1008	BOT... Albertino	G	7	22	122

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. 1ère crise
- Corticothérapie 47 jours
- Prednisone 40 mg /j. puis doses dégressives Méthylprednisolone en fin de traitement
- Pas d'A.C.T.H.

Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	1,1	1,2	0,40	690
1-2	2,2	1,1	0,46	700
3-4	2,0	1,3	0,32	350
5-6	4,5	1,8	0,80	875
7-8	3,3	1,2	0,39	650
9-10	2,5	1,8	0,44	500

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurès
1118	JOL... Nicole	F	8	32	127	avec corticoïdes	1,0	1,7	0,54	700
						1-2	2,2	1,8	0,71	560
						3-4	3,3	1,5	0,55	400
						5-6	2,9	1,3	0,31	430
						7-8	2,0	1,6	0,40	600
						9-10	2,9	1,1	0,37	350

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- Hémi chorée droite
- Corticothérapie : 108 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 Céto	Créatinine	Diurèse
849	SCH... Philippe	G	9	37	142	avec corticoïdes	1,4	1,2	0,91	1140
						1-2	2,7	1,0	0,90	820
						3-4	3,5	1,0	0,85	780
						5-6	3,7	2,0	0,79	650
						7-8	2,3	1,2	0,72	410
						9-10	2,8	1,2	0,66	320

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 2e crise
- Corticothérapie 65 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégréssives
- Pas d'ACTH

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
968	FOR... Catherine	F	9	25	128	avec corticoïdes	1,8	1,2	0,46	670
						1-2	3,4	1,2	0,66	450
						3-4	3,4	2,0	0,60	475
						5-6	0,6	0,5	0,50	515
						7-8	3,5	2,2	0,62	525
						9-10	4,5	4,8	0,85	790

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 1ère crise
- Corticothérapie : 82 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
962	FUC...Jocelyne	F	10	32	135

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 2e crise
- Corticothérapie : 90 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	1,0	0,6	0,45	480
1-2	2,0	0,8	0,46	600
3-4	2,7	0,6	0,63	620
5-6	3,1	1,2	0,57	430
7-8	2,8	2,2	0,70	570
9-10	3,3	2,1	0,63	600

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille
1044	HER... Jean-Pierre	G	11	26	136

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- C.I.A. opérée. Vitesse de sédimentation élevée
- Corticothérapie : 45 jours
- Prednisone 40 mg/j puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	1,0	0,6	0,56	580
1-2	3,3	0,63	0,61	450
3-4	4,8	1,0	0,79	670
5-6	5,0	2,2	0,63	430
7-8	5,8	2,9	0,74	940
9-10	3,9	1,0	0,71	440

N° dossier	Nom prémom	Sexe	Age	Poids	Taille
680	MON... Serge	G	12	46	149

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 2e crise
- Corticothérapie : 163 jours
- Méthylprednisolone 80 mg/j puis doses dégressives
- Pas d'ACTH

Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
avec corticoïdes	1,0	1,1	0,80	800
1-2	1,5	0,8	1,24	900
3-4	1,2	1,0	0,92	650
5-6	1,8	1,6	1,06	950
7-8	1,8	1,6	1,04	950
9-10	2,5	2,0	1,20	1560

N° dossier	Nom Prénom	Sexe	Age	Poids	Taille	Semaines	17 OH	17 céto	Créatinine	Diurèse
1146	BEL... Monique	F	15	45	153	avec corticoïdes	5,5	2,9	1,46	2230
						1-2	3,1	2,3	0,71	355
						3-4	3,7	4,3	0,80	665
						5-6	4,5	2,6	1,0	780
						7-8	4,9	4,2	0,98	800
						9-10	6,0	2,6	1,26	840

RESUME DU TRAITEMENT HORMONAL :

- R.A.A. : 2e crise
- Corticothérapie : 90 jours
- Prednisone puis méthylprednisolone à doses dégressives
- Pas d'A.C.T.H.

A - ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS

1 - Durée des traitements

Cette étude met en évidence une différence de 13 jours entre la durée moyenne des traitements des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. (97,8 jours) et celle des enfants n'en ayant pas reçu (84,7 jours).

Cette différence est due au fait que le premier dosage devant servir de référence était pratiqué chez tous les enfants lorsque le traitement consistait en l'administration de 12 mg de Méthylprednisolone seule. Par la suite dans le groupe avec A.C.T.H. le traitement corticoïde a dû être poursuivi à doses dégressives jusqu'à la fin de la série d'injections d'A.C.T.H. (8 à 20 tous les trois jours) ce qui a conduit à administrer dans tous les cas une dose de 4 mg de méthylprednisolone pendant plusieurs semaines.

Par contre, le traitement corticoïde pouvait être arrêté dès que l'état de l'enfant le permettait dans le groupe sans corticotrophine.

Nous avons vérifié a postériori par l'étude des feuilles de traitement que la différence de 13 jours entre les deux groupes a été motivée par les injections d'A.C.T.H. et non par l'évolution de la maladie.

2 - Doses de corticoïdes administrées

Un certain nombre d'enfants ayant été hospitalisés avant d'être admis dans le service, il nous a paru illusoire de calculer pour chaque enfant la quantité exacte de corticoïdes administrés, les doses quotidiennes les plus importantes ayant été données en dehors du centre.

Les jeunes malades ayant certainement reçu au cours de l'hospitalisation un traitement de type voisin de celui que nous utilisons, il est possible d'estimer qu'ils ont reçu pour un traitement de 3 mois en moyenne, environ 1500 mg de Prednisone ou équivalent.

Nous devons remarquer que la différence de durée des traitements entre le groupe reçevant de l'A.C.T.H. et celui qui n'en a pas reçu portant sur les derniers jours de l'hormonothérapie n'a eu qu'une conséquence minime quant aux doses de corticoïdes administrées. En effet les enfants ayant été traités par l'A.C.T.H. ont reçu en moyenne (13 x 4 soit 52 mg de Méthylprednisolone) soit l'équivalent de 65 mg de Prednisone de plus que ceux qui n'ont pas reçu d'A.C.T.H. ce qui est très faible en regard des doses totales administrées (1.500 mg de prednisone environ).

oOo

B - ETUDE SYNTHETIQUE DES RESULTATS

1 - Etude de la diurèse :

Diurèse par 24 h exprimée en ml	Avant l'arrêt du traitement	1-2 semaine	3-4 semaine	5-6 semaine	7-8 semaine	9-10 semaine	Moyenne (traitement)
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	1025,7	674	860	732	679	695	777
Groupe d'enfants sans traitement A.C.T.H.	798,5	552,5	553,5	599	615,5	614	622
Moyenne (temps)	912	613	706	665	648	654	

L'analyse de ce tableau permet les remarques suivantes :

a - Evolution en fonction du temps :

Nous avons constaté que la diurèse s'est modifiée au moment de l'arrêt du traitement. Par la suite les valeurs moyennes sont restées assez constantes et n'ont pas varié dans leur ensemble d'une façon importante en fonction du temps, malgré une courbe d'aspect assez irrégulier.

b - Evolution en fonction du traitement :

La diurèse moyenne du groupe avec A.C.T.H. a toujours été supérieure à celle du groupe n'ayant pas reçu de corticotrophine.

Ce résultat était attendu puisque, rappellons le , l'âge , le poids, la taille moyenne des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. étaient plus élevés.

c - Comparaison avec le groupe d'enfants témoins :

La diurèse moyenne du groupe d'enfants sans aucun traitement calculée lors de l'étude préliminaire est égale à 717 ml par 24 heures elle se situe donc entre la diurèse des enfants n'ayant pas reçu d'A.C.T.H. et eelle des enfants en ayant reçu.

2 - Etude de la créatininurie :

Créatininurie par 24 h exprimée en g.	Avant l'arrêt du traitement	1-2 semaine	3-4 semaine	5-6 semaine	7-8 semaine	9-10 semaine	Moyenne (traitement)
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	0,768	0,705	0,789	0,846	0,690	0,757	0,76
Groupe d'enfants sans traitement A.C.T.H.	0,624	0,647	0,643	0,638	0,613	0,676	0,64
Moyenne (temps)	0,69	0,67	0,71	0,74	0,65	0,71	

L'analyse de ce tableau permet les remarques suivantes :

a - Evolution en fonction du temps :

Ces résultats montrent que la créatininurie ne s'est pas modifiée à l'arrêt du traitement. Elle est restée constante dans son ensemble pendant tous le cours de l'expérimentation. Sa valeur un peu plus faible entre la septième et la huitième semaine résulte très certainement d'une excrétion

particulièrement basse à ce moment chez deux enfants recevant de l'A.C.T.H. Une erreur de prélèvement n'ayant pas été remarquée, nous avons conservé ces résultats.

b - Evolution en fonction du traitement :

La créatininurie moyenne du groupe avec A.C.T.H. a toujours été supérieure à celle du groupe n'ayant pas reçu de corticotrophine.

c - Comparaison avec le groupe d'enfants témoins :

La créatininurie moyenne du groupe d'enfants sans aucun traitement, étudiée lors du travail préliminaire, est égale à 0,686 g par 24 heures ; elle se situe bien entre la créatininurie moyenne des enfants n'ayant pas reçu d'A.C.T.H. et celle des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H., toujours pour les mêmes raisons de différence d'âge, de taille et de poids.

3 - Etude des 17 C.S. urinaires.

17 CS par 24 h. exprimés en mg	Avant l'arrêt du traitement	1-2 semaine	3-4 semaine	5-6 semaine	7-8 semaine	9-10 semaine	Moyenne (traitement)
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	1,670	2,300	2,220	2,00	2,18	2,21	2,09
Groupe d'enfants sans traitement A.C.T.H.	1,170	1,083	1,530	1,500	1,890	1,930	1,52
Moyenne (temps)	1,42	1,69	1,87	1,75	2,03	2,07	

Puisque les 17 cétostéroïdes étaient dosés parallèlement aux 17 hydroxystéroïdes par le laboratoire, nous avons cru bon de fournir les résultats observés. Cependant leur interprétation n'est donnée qu'à titre indicatif et sous réserve ; l'origine des 17 cétostéroïdes étant complexe, certains enfants étant en période pubertaire et dans deux cas sur dix, les enfants appariés ayant des sexes différents.

a - Evolution en fonction du temps :

A l'arrêt du traitement les 17 C.S. moyens augmentent régulièrement, la différence entre les valeurs des 17 C.S. sous traitement et celles observées dix semaines après reste assez faible.

b - Evolution en fonction du traitement :

Ici encore les 17 C.S. moyens du groupe avec A.C.T.H. sont toujours plus élevés que ceux du groupe sans A.C.T.H., il semble que la remontée après arrêt du traitement ait été un peu plus rapide dans le cas des enfants ayant reçu de la corticotrophine, l'analyse de la variance ayant montré une différence significative au seuil de 5 % pour la première quinzaine après l'arrêt du traitement. Cependant les semaines suivantes cette ascension rapide ne s'est pas confirmée, les différences observées entre les deux groupes allant en diminuant.

c - Comparaison avec le groupe d'enfants témoins.

Les 17 C.S. moyens du groupe d'enfants sans aucun traitement ont été de 2,06 mg/24 h. Cette valeur se situe comme pour la créatininurie et la diurèse entre la valeur observée dans le groupe d'enfants avec ACTH et celle observée dans l'autre groupe.

4 - Etude des 17 O.H.S. urinaires :

17 O.H.S. par 24 h exprimés en mg	Avant l'arrêt du traitement	1-2 semaine	3-4 semaine	5-6 semaine	7-8 semaine	9-10 semaine	Moyenne (traitement)
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	1,655	2,072	2,340	2,910	2,730	2,870	2,43
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	1,610	2,370	2,920	2,960	2,890	3,250	2,66
Moyenne (temps)	1,63	2,22	2,63	2,93	2,81	3,06	

L'analyse de ce tableau permet les remarques suivantes :

a - Evolution en fonction du temps :

Dès l'arrêt du traitement les 17 O.H.S. augmentent régulièrement pour atteindre en trois mois une valeur proche du double de celle observée sous traitement corticoïde.

b - Evolution en fonction du traitement :

Nous avons constaté que les valeurs moyennes des 17 O.H.S. du groupe recevant de l'A.C.T.H. sont restées toujours très voisines de celles observées dans le groupe qui n'a pas reçu de corticotrophine.

La courbe d'excrétion des 17 O.H.S. des enfants sans A.C.T.H. partie d'une valeur très voisine (lors du dosage de référence sous 12 mg de méthylprednisolone), croise celle des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. dès le premier dosage après l'arrêt du traitement, et reste constamment supérieure à elle. Il s'ensuit que la valeur moyenne de l'ensemble des 60 dosages des

17 O.H.S. des enfants sans A.C.T.H. (2,66 mg/24 h) a été un peu supérieure à celle des enfants avec A.C.T.H. (2,43 mg) sans que la différence soit significative.

La corticotrophine n'a donc pas eu d'action favorable à long terme dans notre étude.

c - Comparaison avec le groupe d'enfants témoins;

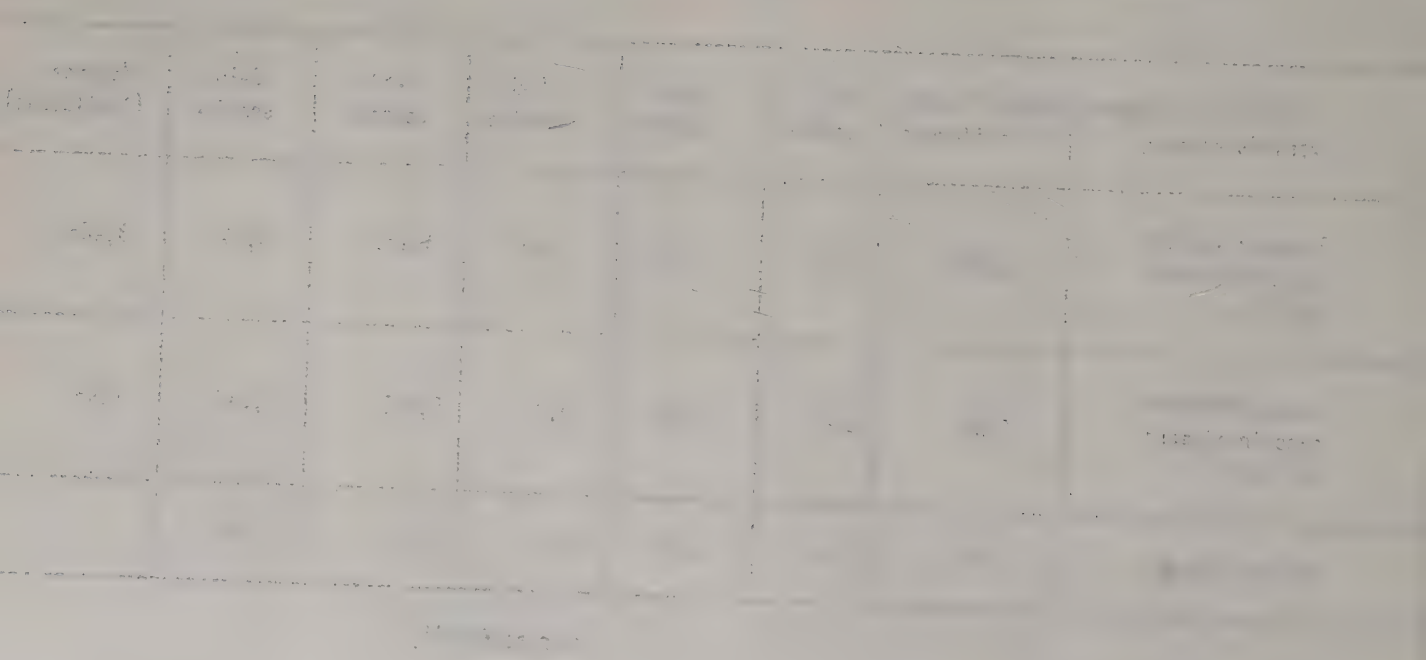
Trois mois après l'arrêt du traitement les valeurs moyennes des 17 O.H.S. des enfants ayant reçu des corticoïdes seuls comme celles des enfants ayant reçu des corticoïdes et de l'A.C.T.H. restent nettement inférieures à celles des témoins sans traitement (3,77 mg/24 h.).

Cependant, ici encore, les différences d'âge entre les groupes d'enfants peuvent intervenir. Nous avons tenté d'éliminer des différences par l'étude du rapport 17 O.H.S. urinaires/créatinine urinaire.

5 - Etude du rapport I7 O.H.S. urinaires/créatinine urinaire :

17 O.H.S./Créatinmurie exprimés en mg/g	Avant l'arrêt du traitement	1-2 semaine	3-4 semaine	5-6 semaine	7-8 semaine	9-10 semaine	Moyenne (traitement)
Groupe d'enfants avec traitement A.C.T.H.	2,225	3,0	3,183	3,61	4,390	4,04	3,408
Groupe d'enfants sans traitement A.C.T.H.	2,59	4,08	4,823	5,0	5,062	5,348	4,48
Moyenne (temps)	2,41	3,54	4,00	4,35	4,73	4,70	

(voir schéma II)



L'analyse de ce tableau permet les remarques suivantes :

a - Evolution en fonction du temps :

Dès l'arrêt du traitement, le rapport 17 O.H.S./créatininurie augmente régulièrement pour atteindre une valeur proche du double de celle observée sous traitement corticoïde.

b - Evolution en fonction du traitement :

La valeur moyenne du rapport 17 O.H.S./créatinine des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. est toujours restée inférieure à celle des enfants n'en ayant pas reçu. Ce résultat s'explique peut-être par le traitement un peu plus long et la dose de corticoïdes un peu plus élevée qu'ont reçus les enfants traités par les corticoïdes et l'A.C.T.H. dans cette hypothèse constatons cependant que ces différences nous ont été justement imposées par les injections d'A.C.T.H. qui ont amené à prolonger quelque peu le traitement.

Nous pensons pouvoir conclure à la vue de ce tableau , comme à celle du tableau précédent, portant sur la remontée des 17 OHS que l'A.C.T.H. administré en fin de traitement a été totalement inefficace dans notre étude.

c - Comparaison avec le groupe d'enfants témoins :

Trois mois après l'arrêt du traitement les valeurs moyennes du rapport 17 O.H.S./créatinine, des enfants ayant reçu des corticoïdes seuls sont voisines de celles des témoins. Celles des enfants ayant reçu en plus de l'A.C.T.H. restent nettement inférieures à celles des témoins sans aucun traitement (5, 42). La surrénale n'a pas retrouvé sous fonctionnement normal trois mois après l'arrêt du traitement chez les enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. elle l'a presque retrouvé chez les enfants sans A.C.T.H.

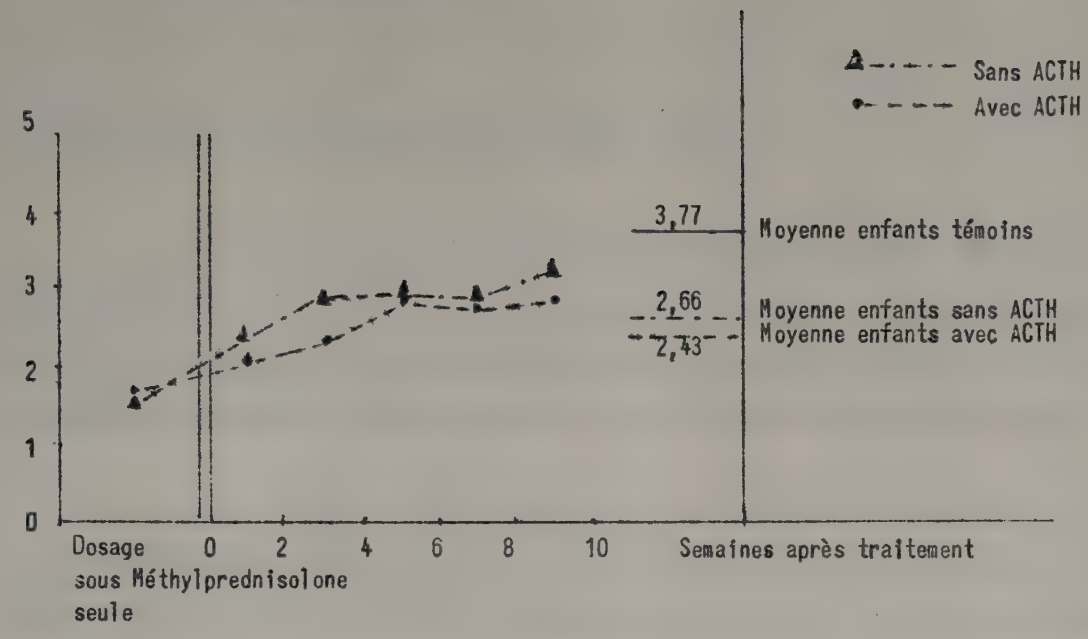
Nous n'avons malheureusement pas pu étudier statistiquement le rapport I7 O.H.S./ créatinine.

En effet la méthode de l'analyse de la variance que nous avons utilisée ne pouvait pas être appliquée dans le cas d'un tel rapport.

oOo

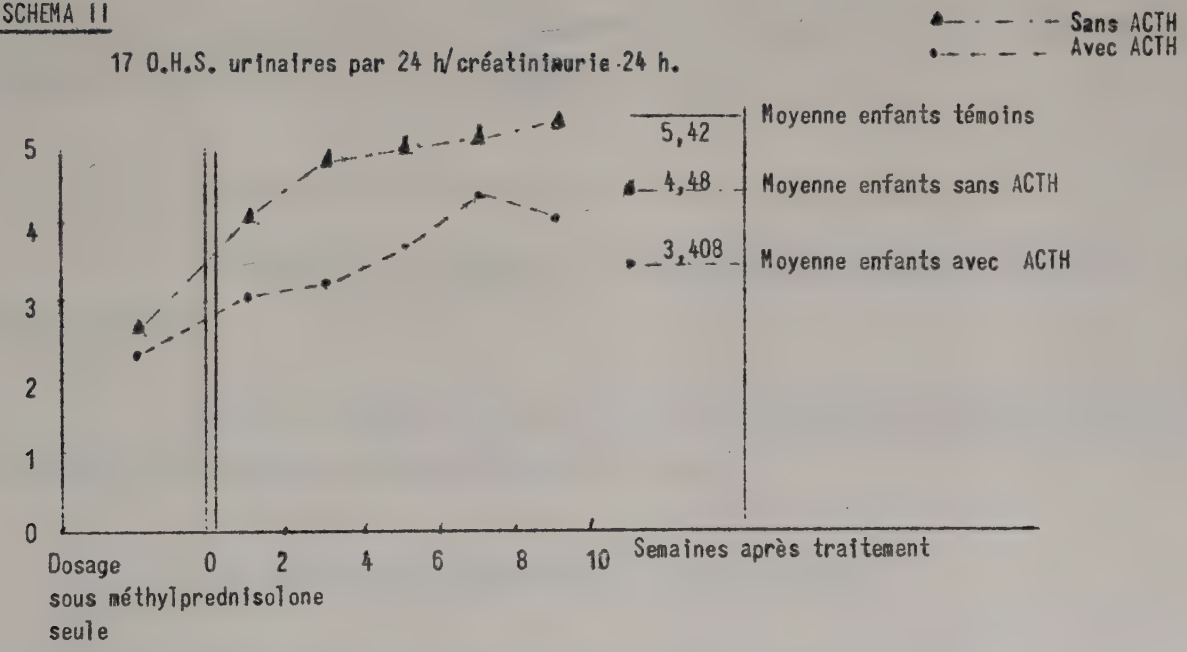
SCHEMA I

17 O.H.S. urinaires par 24 h



SCHEMA II

17 O.H.S. urinaires par 24 h/créatininurie 24 h.



C - ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS

Nous avons pratiqué une étude statistique de la diurèse, de la créatininurie, des 17 C.S. , des 17 O.H.S. par 24 heures. Les résultats obtenus après l'arrêt du traitement dans le cas des enfants ayant reçu de l'A.C.T.H. ont été comparés à ceux des enfants qui n'ont pas reçu de corticotrophine.

La méthode de l'analyse de la variance a été utilisée et, puisque la variabilité due à l'âge entre les dix patients d'un même groupe était beaucoup plus grande que la variabilité due au traitement entre les deux groupes de dix enfants, nous avons choisi de pratiquer une analyse de la variance sur des "blocs" constitués par chaque paire d'enfant d'âge voisin.

Les résultats ont été appréciés à l'aide du test de Fischer (Test F.) ils sont fournis avec une probabilité P de : 0,05.

Le nombre de traitements a donc été de deux .

Le nombre de dosages effectués après l'arrêt de tout traitement a été de cent.

Dans ces conditions la limite de signification du test de Fischer est égale à 3,94 pour une probabilité de 0,05.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- diurèse : valeur de F : 5,406 : différence significative
- créatininurie : valeur de F: 3,482 : différence non significative
-17C.S. : valeur de F : 7,283 : différence significative
- 17 O.H.S. : valeur de F : 1,532 : différence non signfficative

Nous observons que les valeurs de la diurèse, des 17 C.S. sont significativement supérieures dans le groupe ayant reçu de l'A.C.T.H. à celles observées dans celui qui n'en a pas reçu, la créatininurie, bien que supérieure dans le groupe ayant reçu de l'A.C.T.H., ne diffère pas significativement.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence dans le cas des 17 hydroxystéroïdes l'étude des résultats intermédiaires montre que cela n'est pas dû à une "erreur expérimentale" à l'intérieur des groupes plus grande dans le cas des 17 O.H.S. que dans les autres cas.

L'analyse de ces résultats statistiques confirme donc l'absence d'intérêt pratique des injections d'A.C.T.H. au cours de notre étude.

oOo

CONCLUSIONS

Le Centre de Cardio-Rhumatologie de Nanterre recevant de nombreux enfants rhumatisants, nous avons été très souvent confrontés au problème de l'utilité d'une série d'injections de corticotrophine à la fin d'un traitement corticoïde.

- Une étude préliminaire portant sur dix enfants, a d'abord été pratiquée ; elle était destinée à déterminer les variations des 17 hydroxystéroïdes et de la créatinine en fonction de l'âge.

Nous avons pu vérifier la constance, pour un même enfant de la créatininurie étudiée à de nombreuses reprises pendant plusieurs mois, ceci par opposition avec le taux variable de la diurèse.

Nous avons mis en évidence l'intérêt du rapport 17 O.H.S. urinaires/ créatinine urinaire pour évaluer les variations des 17 hydroxystéroïdes pendant plusieurs mois.

- Notre étude proprement dite a porté sur vingt enfants presque tous atteints de rhumatisme articulaire aigu (I8 sur 20), groupés par deux selon l'âge; dix d'entre eux ont reçu un traitement cortisonique de trois mois à doses dégressives, les dix autres ont reçu le même traitement associé à une série d'injections d'A.C.T.H.

Le traitement par l'A.C.T.H. a été commencé lorsque le traitement dégressif par la méthylprednisolone a atteint le palier de 12 milligrammes, nous avons fait huit à vingt injections intramusculaires de soixante unités internationales de corticotrophine retard purifiée, à raison de deux injections par semaine ou d'une tous les trois jours, le traitement stéroïdien a été poursuivi à doses faibles (4 milligrammes de méthylprednisolone) jusqu'à la fin du traitement par la corticotrophine.

Nous avons constaté les faits suivants :

Dans le groupe recevant de l'A.C.T.H., durant les vingt-quatre heures suivant son administration, on observe une augmentation très importante du taux des dix-sept hydroxystéroïdes urinaires, d'amplitude variable d'un sujet à l'autre : les injections d'A.C.T.H. sont donc efficaces. Malgré la corticothérapie associée, la surrénale est capable de répondre aux incitations, mais la stimulation n'est pas durable et ne persiste que trois ou quatre jours.

- Après l'arrêt du traitement, nous avons étudié la remontée spontanée des corticostéroïdes urinaires dans le groupe qui avait reçu des corticoïdes seuls, et dans celui qui avait reçu en plus de l'A.C.T.H.

La comparaison de l'évolution moyenne des 17 O.H.S. urinaires dans les deux groupes n'a montré aucune différence significative. Autrement dit le retour de la surrénale vers un fonctionnement normal ne s'est pas fait plus rapidement dans le groupe traité par l'A.C.T.H. que dans l'autre.

A l'arrêt de notre étude, neuf semaines après la fin du traitement cortisonique, la plupart des enfants n'avaient pas encore atteint un taux des 17 O.H.S. normal pour leur âge, taux que nous avions déterminé au préalable sur notre groupe témoin.

- Ainsi notre tentative de relance durable de la sécrétion surrénale par des injections de corticotrophine s'est soldée par un échec ; il n'y a donc pas lieu en pratique de procéder à de telles injections, dans les conditions de notre étude, c'est-à-dire au décours des traitements cortisoniques de quelques mois tels qu'ils sont effectués lors des crises de rhumatisme articulaire aigu.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. COSTE

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMATRUDA T.T.J., HOLLINGWORTH D., D'ESOPO N., UPTON G.U., BONDY P.K.-

Evidence for integrity of hypothalamic , pituitary-adrenal system after steroid with-drawal.
Clin. Res. I958, 6 , 253.

2 - AMATRUDA T.T.J., HOLLINGWORTH D., D'ESOPO N., UPTON G.U., BONDY P.K.-

A study of the mechanism of the steroid with draval syndrom.
J. Clin. Endocr. Metab. I960, 20, 339.

3 - AMATRUDA T.T.J., HURST M.M., D'ESOPO N.-

Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrom.
J. Clin. Endocr. Metab. I965, 25 : 9, I207-I2I7.

4 - ANDERSON E., KJERULF K.-

Adrenal cortical function during steroid therapy.
Acta Med. Scand. I961, 163 : 5, 577-582.

5 - ARLET J., PUJOL M.-

Les accidents de la corticothérapie, leur mécanisme et leur traitement - Le problème de l'insuffisance de l'axe hypophysosurrénal au cours de la corticothérapie prolongée
4e Conf. Internat. Mal. Rhumatism. Aix-les-Bains, Juin I964, 412.

6 - BASTENIE P.A.-

L'insuffisance cortico-surrénale après corticothérapie.
Sem. Hôp. (suppl, n° 45) 1962, 38 : 64, 20

7 - BENNET W.A. -

Histopathologic changes in the adrenal and anterior hypophysis in patients treated with cortisone.
J. Bon. and Joint Surg. 1954, 361, 867.

8 - BERNARD-WEILL E., DECOURT J., BLANPIN O.-

Augmentation de l'excrétion urinaire des 11 oxystéroïdes per perfusion IV d'extrait hypophysaire chez l'homme.
Ann. d'Endocr. 1956, 17, 1844.

9 - BENOIT Ph.,

Etude des effets de la corticothérapie prolongée sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal par le test à la métopirone
Thèse, Nancy, 1964.

10 - BERTRAND J., MAITREPIERRE J., LAURAS B., CAUTENET B.-

Les réponses de la surrénale à l'A.C.T.H. au cours du traitement prolongé par les dérivés de la cortisone (cortancyl) associés ou non à la testostérone.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1958, 152; 1178.

11 - BERTRAND J., MAITREPIERRE J., LAURAS B. -

Etude de la réponse cortico-surrénale à l'A.C.T.H. après traitement prolongé avec la prednisone seule, ou en association avec A.C.T.H., testostérone.
J. Pédiatr. 1960, 57, 471-478.

12 - BERTRAND J., MAITREPIERRE J., LAURAS B.-

Etude de la réponse surrénalienne à l'A.C.T.H. après traitement prolongé par la delta-cortisone associée ou non à l'A.C.T.H. -retard ou à la testostérone.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. , 1960, 5 , 684-691.

13 - BEYLISS B.I.S. -

Surgical collapsus during and after cortico-stéroïd thérapy.
Brit. Med. J. 1958, 5102, 935.

14 - BOULET - GERCOURT E.-

Influence de la prednisone sur le fonctionnement des glandes surrénales.
Thèse, Paris, 1957.

15 - BIRMINGHAM M.K., KURTENTS E., ROCHEFORT G.J.-

A.C.T.H. content of rat pituitary glands
Endocrinology, 1956, 59, 677.

16 - BLACK W.C., CRAMPTON R.S., HILTON S.G. -

Inhibitory effect of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs.
Amer. J. Phys. 1961, 201, 1057.

17 - BRICAIRE H., LEPRAT J.-

Les accidents métaboliques de la corticothérapie.
Rev. du Prat. 1960, 10, 3159-3164.

18 - BONDY P.K., HOLLINGWORTH D., D'ESOPO N., UPTON G.U.-

Normal adrenal responsiveness in withdrawal hypoadrenalism
Clin. Res. 1958, 6, 26.

19 - CARAMANIAN M.K.-

Le blocage du couple hypophyso-surrénal pendant l'administration prolongée d'A.C.T.H. ou de cortisone.
C.R. Soc. Biol. Paris, 1951, 155, 829-831.

20 - CASENTINI S., DE POLI, HUKOVOC S., MARTINI L. -

Studies on the control of corticotrophin release.
Endocrinology, 1959, 64, 483.

21 - COLLINS E.J.-

Steroid induced adrenal pituitary hypofonction
Endrocrinology, I956, 58, 777

22 - CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H. , CRISTOL J.P., BADACH P., Mme BADACH F.-

Etudes fonctionnelles sur les glandes surrénales chez l'enfant.
Arch. Franç. Péd. , I965, 22, 533.

23 - CHEVALLIER J., DELAVILLE G.-

L'élimination des 17-cétostéroïdes urinaires au cours de divers types de traitements cortisoniques et son évolution dans le rhumatisme articulaire aigu après l'arrêt du traitement hormonal.
Rev. Rhum. I964, 31 : 12, 725-729.

24 - COEFFIN C.-

Quelques considérations sur l'importance de l'A.C.T.H. en corticothérapie.
Thèse, Paris.

25 - COPEMAN W.S.C., SAVAGE O.-

Fonctionnement du système hypophyso-surrénalien au cours de la thérapeutique stéroïdienne.
Med. Hyg. I964, 22, 355-356.

26 - COSTE F., BOUREL M., DELBARRE F.-

Effets secondaires des corticoïdes exogènes sur l'axe hypophyso-surrénal.
Path. Biol. I962, 10, 397-416.

27 - COSTE F.-, CAYLA J., DELBARRE F.-

Cortisone et cortioostimuline (A.C.T.H.) en rhumatologie
1 vol. , Paris, Masson et Cie éd., I953, 4I4 p.

28 - COSTE F., CAYLA J., JONCHERES Y.-

La place de l'A.C.T.H. dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.
Sem. Hôp. Paris 1960, 36, 411.

29 - COSTE F., DELBARRE F., BASSET G.-

Recherches sur l'atrophie surrénalienne provoquée par les hormones anti-inflammatoires (cortisone, hydrocortisone, métacortandracine)
Rhumatisme, 5e série, 1957, Expansion scientifique française éd., Paris.

30 - COSTE F. , DELBARRE F., CAYLA J., Mme BASSET-

La relance de la fonction corticosurrénale au cours ou après les traitements cortisoniques, accidents dus au sevrage cortisonique.
IIIe réunion des endocrinologistes de Langue Française (Bruxelles , juin 1953). Livre des Rapports, 251-281.

31 - COSTE F., DELBARRE F., OURY M., HINAULT G.-

Variations du test de Thorn au cours de traitements anti-rhumatismaux par A.C.T.H. ou cortisone.
Rev. Rhum. 1951, 18, 246-248.

32 - CRABBE J., MEAKIN J.W. -

La fonction cortico-surrénale après traitement prolongé aux corticoïdes
Ann. Endoc. 1961, 22, : 4 , 576-581.

33 - CREMER G., BOUREL M., COSTE F. -

Variations du test de Thorn (éosinophiles) sous l'influence du traitement corticoïde.
Rev. Rhum. 1962, 29, 3, 81-93.

34 - D'ARCY P.F. -

Some observations on the suppression of adrénocortical function in the rat by prolonged administration of adrenal steroïds.
Acta Endocr. 1958, 38 : 95, suppl.

35 - DANEWSKI T.S.-

Adrenocortical and pituitary respondiveness following long-term, high dosage corticotropin administration.
Ann. Intern. Med. 1964, 61, II.

36 - DECOURT J., JAYLE M.F., MICHARD J.P., LOUCHARD J.-

Action freinatrice comparée de la deltacortisone, de la delta-hydrocortisone et de la dexaméthasone sur l'axe hypophyso-cortico-surrénal.
C.R. Soc. Biol. 1959, 153 : II, 1762.

37 - DE GENNES L., BRICAIRE H., MOREAU L., MATHIEU DE FOSSEY B.-

Un nouveau test d'exploration hypophysaire : le test au métopyrone ou SU 4885.
Bull. Mém. Soc. Hôp. Paris, 1961, 77, 5II.

38 - DI RAIMONDO V.C., FORSHAM P.H.-

Pharmacophysiologic principle in the use of corticoids and adénocorticotrophin. Symposium on adrenal corticoïd thérapy.
Metabolism, 1950, 7, 5.

39 - ENGEL E., HELINRIECH L., HERTOGHE J., BORTH R.-

Variations du taux plasmatique des 17-HYDROXY-corticostéroïdes au cours du nycthémère et après administration d'A.C.T.H.
Sem. Hôp. 1955, 70.

40 - ENGLEMAN E.G., KRUPP M.A., JOHNSON H.P., WELSH J.E., WRENN H.T., KING W.R.-

Adrenal function during continuous long term therapy with cortisone.
Arch. Int. Med, 1953, 9I, 1

41 - FARRELL G.L., LAQUEUR G.-

Réduction of pituitary content of ACTH by cortisone.
Endocrinology 1955, 56, 471

42 - FEKETE G., GOROG P.-

The inhibitory action of natural and synthetic glucocorticoïds on adrenal steroïdogenesis at the adrenal level.
J. En d. 1963, 27, 23.

43 - FORSHAM P.H., THORN G.W., FRANWLEY T.F., WILSON L.W.-

Studies on functional state of adrenal cortex during and following A.C.T.H. and cortisone therapy.
J. Clin. Invest, 1950, 29, 812.

44 - FRASER C.G., PREUSS F.S., BIFFORD W.D.-

Adrénal therapy and irréversible shock associated with cortisone therapy.
J.A.M.A. 1952, 149, 1542.

45 - GOOD T.A., BENTON J.W., KELLEY V.C.-

Symptomatology résulting from withdrawal of steroïd hormone therapy.
Arthritis and Rheumatism, 1959, 2, 299.

46 - GORDON D., HORWITT B.N., SEGALOFF A.-

Adrenal response to ACTH in various clinical conditions.
J. Clin. Endocrinol., 1954, 14, 297-308.

47 - GRABER A.H., NEY R.L., NICHOLSON W.E. , LIDDLE G.M.-

Natural history of pituitary adrenal recovery following long term suppression with corticosteroïds.
J. Clin. Endocrinol, 1965, 25, 11.

48 - HENKE W.J., DOE R.P., JACOBSON M.E.-

A test for pituitary reserve utilizing IV SU 4885
J. Clin. Endoc. Metab., I960, 20, I527

49 - HOLUB D.A., JAILER J.W., KITAY J.I ., FRANTZ A.G.-

Direct and indirect estimation of pituitary adreno-corticotropin reserves in man following steroid therapy.
J. Clin. Endocrinol., I959, I9, I2, I540.

50 - HOLUB D.A., KITAY J.I., JAILER J.W.-

Effects of exogenous adrenocorticotropic hormone (A.C.T.H.) upon pituitary A.C.T.H. concentration after prolonged cortisone treatment and stress.
J. Clin. Invest., I959, 38, 29I.

51 - HOLUB D.A., WALLACE E.Z., JAILLER J.W. -

Pituitary ACTH reserve in man following prolonged ACTH therapy
J. Clin. Endocr. a Metab. I960, 20, I924

52 - INGLE D.J., KENDALL E.C. -

Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by administration of large amounts of cortin.
Science, I937, 86, 245

53 - INGLE D.J. -

The effects of administering large amonts of cortin on the adrenal cortices of normal and hypophysectomized rats
Amer. J. Physiol., I938, 124, 369.

54 - INGLE D.J., HIGGINS G.M., KENDALL E.C. -

Atrophy of the adrenal cortex in the rat produced by administration of large amounts of cortin.
Anat. Rec., I938, 71, 363-372.

55 - JAILER J.W., LOUCHART J., GOLD J.J., KNOWLTON A.I.-

The effect of cortisone on the urinary excrétion of 17 cetostéroïds in patients with Cushing's syndrome
J. Clin. Invest., 1953, 32, 449.

56 - JEANJEAN Y.-

L'atrophie cortico-surrénalienne au cours du traitement par la cortisone. Sa prophylaxie par la testostérone
Thèse, Montpellier, 1954.

57 - KITAY J.I., HOLUB A.D., JAILLER J.W.,

Inhibition of pituitary ACTH release, an extra-adrenal action of exagenous ACTH
Endocrinology, 1959, 64, 475.

58 - KRUSIUS F.E., MARTTI Oke.-

Effects of long term treatment with corticostéroïd and adénocortical function
Ann. Rh. Dis., 1958, 17, 194.

59 - LANDON J., WYNN V., WOOD J.B.-

Adrenal response of infused corticotropin in subjects receiving glucocorticoids.
J.C.E.M. , 1965, 25, 602.

60 - LELONG M., CANLORBE P., BORNICHE P., JOB J.Cl., SCHOLLER R.-

Le test à la métopyrone (SU 4885) chez l'enfant. Résultats dans 150 cas pathologiques.
Ann. Péd. (Sem. Hôp.), 1964, 16 : 4, 957-968

61 - LIDDLE G.W.-

Clinical application of a new test of pituitary reserve.
J. of Clin. Endocr. a.Metab. , 1959, 19, 875.

62 - LIDDLE G.W.-

Physiological effect of SU 4885, an inhibitor of adrenocortical 11-β-hydroxylation.
Ier congrès Internat. Endocr., I960, Copenhague.

63 - LOUYOT P., GAUCHER A., MATHIEU J.-

Les conséquences de la corticothérapie en cures prolongées.
Rev. Rhum., I959, 7, 332.

64 - LOUYOT P., coll.-

Exploration hypothalamo-surrénale au cours de la polyarthrite chronique évolutive à la suite de la corticothérapie prolongée.
Rev. Rhum. Mal. Ostéo-Art., I964, 31 , 10, 553-559.

65 - MACH R.S., MUSSO E., BORTH R.-

Insuffisance surrénalienne après traitement prolongé à la cortisone, dépistée par le test des 48 heures à l'A.C.T.H.
Ann. Endocr., I95I, 12, 88I-886.

66 - MALLEIN R., GUINET P., REVOL A., WINICKI B.,-

Action freinatrice hypophysaire du 21-acétate de 16-méthyl-β-fluorohydrocortisone. Etude de l'excrétion des stéroïdes urinaires.
C.R. Soc. Biol. , I959, 153 : 6, 10-20.

67 - Mc INTOSH H.W., HOLMES C.B. -

Some evidence suggesting the suppression of adrenocortical function by cortisone.
Lancet , I95I, I06I.

68 - MEAKIN J.W., TANTONGCO M.S., CRABBE J., BAYLES T.B., NELSON D.N.-

Pituitary adrenal function following long-term steroid therapy
Am. J. Med., I960, 29 : 3, 459-464.

69 - MIROUZE J., SATINGHER A., JAFFIOL C.-

sevrages cortisoniques difficiles de traitements hormonaux au très long cours.
Ann. Endocr. , 1963, 24 : 4, 650-661

70 - MIROUZE J., BADACH L.-

Les anomalies de la secrétion stéroïdienne au cours de l'insuffisance surrénale post-cortisonique.
Actualités Endocr. ,1966 (La Pitié, 16, 17, 18 mai).

71 - MONSAINGEON A., CAMUS J.L. -

Traitement cortisonique de longue durée. Etat d'insuffisance surrénalienne secondaire. Comparaison des essais thérapeutiques avec l'ACTH exogène et l'ACTH endogène.
Presse Med., 1962, 70, 807-808

72 - O'DONNEL W.M., FAJANS S.S., WEINBAUM I.G.-

Human adrenal cortex after administration of ACTH and cortisone.
Arch. Int. Med., 1951, 88 : 1, 28-35.

73 - PERRAULT M., DRY J.-

Corticoïdes de synthèse
Revue du Prat. , 1960, 10, 29, 3125-3141.

74 - PLUMER J.N., ARMSTRONG RS.-

Adrenocortical failure following long-term steroïd thérapy.
J.A.M.A. , 1957, 164, 1387

75 - PROCTOR E.L., RAWSON A.J.-

Adrenal oortical failure following treatment with cortisone and A.C.T.H.
Amer. J. Clin. Path., 1951, 21, 158, 162

76 - RENOLD A.E., JENKINS D., FORSMAN P.H., THORN G.W.-

The use of intravenous ACTH : A study in quantitative adrenocortical stimulation.
J. Clin. Endocr., I952, 12 : 7, 763-797.

77 - ROBECCHI A., DI VITTORIO S.-

Les stimulations périodiques de la corticosurrénale sont-elles nécessaires au cours de la corticostéroïdo-thérapie prolongée?
Minerva Med., I962, 53 ; 25, 9I7-92I

78 - ROE P.F., coll.-

Pituitary adrenal recovery following long-term. corticosteroid therapy.
Acta Endocr., I966, 51, I, 63

79 - ROMANI J.D. -

Sur l'intérêt de la relance du cortex surrénal par l'ACTH-retard, au cours des cures de longue durée par la prednisone
Concours Med., I958, 40, 4.207.

80 - RUMSFELD H.W., PORTER J.C.-

Investigations of the release of ACTH
Endocrin., I959, 64, 942-947.

8I - SALASSA R.H., BENNETT W.A.-

Post-operative adrenal cortical insufficiency (occurence in patients previously treated with cortisone)
J.A.M.A. , I953, 152, 1509.

82 - SANGIORGI-

Le traitement prednisone ACTH-RETARD dans la prophylaxie de l'atrophie surrénalienne au cours de la thérapeutique prednisonique.
Acta Allergol. , I958, 12, supp. 5, 304.

83 - SAYERS G., SAYERS M.A.-

Pituitary adrenal system.
Ann. N.Y. Acad. , Sci. I949, 50, 522-539

84 - SERRE H., JAFFIOL C.-

Accidents au cours du test de Thorn chez des malades traités par corticothérapie.
Montpellier Méd., I957, 55, 3256

85 - SLANEY G., BROOK B.N.-

Post-operative collapsus due to adrenal insufficiency
Lancet, I957, 272, II67-II7I

86 - SOKOLOFF L.-

The effects of ACTH and cortisone on the human adrenal gland.
Am. J. Path., I95I, 27, 796.

87 - STEBBINS R.B.-

Echec de la cortisone à produire l'atrophie des surrénales chez le rat hypophysectomisé.
Endocrinol., I949, 5 , 671.

88 - SUSSMAN L., LIBRIK L. coll.-

Effects of prior ACTH administration on ACTH release in man.
Metabolism, I965; 14, 583-589.

89 - THORN G.W.-

Clinical considerations in the use of corticostéroïds
New Engl. J. Med., I966, 274, 775.

90 - TREADWELL B.J.L., SAVAGE O., SEVER E.D., COPEMAN X.S.C.-

Pituitary adrenal function during corticosteroid therapy
Lancet, I963, 7277, 355-358

91 - TUCHMANN-DUPLESSIS H.-

Modifications antéhypophysaires en rapport avec la sécrétion corticotrope.
Ann. Endocrinol. , I95I, 12, 5 , 742-751.

92 - TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y., DE PRAETER Mme -

Action protectrice de la testostéronesur la cortico-surrénale pendant l'administration de cortisone.
Bull. Soc. Méd. Paris, I953, I7 et I 8, 549.

93 - TURIAF J., ZIZINE L. JEANJEAN Y.-

La prophylaxie par la testostérone de l'atrophie surrénalienne provoquée par les traitements à la cortisone.
Presse Méd., I953, 61 : 40, 825-826.

94 - TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y.-

L'atrophie du cortex surrénalien provoquée par l'administration de cortisone.
sem. Hôp. Paris, I955, 3I : 3, 659.

95 - VACCARI V., ONESTI G.-

Prévention grâce à l'ACTH retard, de l'inhibition surrénalienne consécutive au traitement par cortisone et prednisone.
Minerva Medica, I957, 48, 2959

96 - VIGNON G., MAITREPIERRE J., BERTRAND J.-

Etude biologique de l'inertie surrénalienne provoquée par la prednisone.
Rev. Rhum. , I960, 27, 393.

97 - VIGNON G., MAITREPIERRE J., Coll. -

Variations de la réactivité surrénale à l'A.C.T.H. après l'arrêt d'un traitement prolongé par les dérivés de la cortisone (Δ-cortisone) associés ou non à l'ACTH retard ou à la testostérone.
Lyon Med., I960, 92, 25-27.

98 - VILLIAUMEY J.-

Les accidents cortico-surrénaux du sevrage cortisonique
Entretien de Bichat, Médecine, I964, I95-202.

99 - WALKDEN L.-

Corticophin and long-continued steroid therapy :
Lancet, I960, 2 : 7, I45, 32I

100 - WINTER C.A., HOLLINGS H.L., STEBBINS R.B.-

The effects of androgenic hormones upon the adrenal atrophy produced by cortisone injections and upon the anti-inflammatory action of cortisone.
Endocr., 9953, 52, 2, I23-124.

101 - WINTER C.A., SILBER R., STOERK M.C.-

Production of reversible hypoadreno-corticism in rats by prolonge administration of cortisone.
Endocr., I950, 47, 60-72

102 - ZIZINE L., SIMPSON M.E., EVANS H.M.

Direct action of the male sex hormone on the adrenal cortex.
Endocr. I950, 47, 97-101.

oOo

97 - VINCKE G., MAITTRE-PIERRE J., Coll. -
Variations de la réactivité aurréniale à l'A.C.T.H.
après l'arrêt d'un traitement prolongé par les dérivés
de la cortisone (Δ-cortisone) associée ou non à l'ACTH
retard ou à la testostérone.
Lyon Méd., 1960, 93, 33-37.

98 - VILLAUMEY J.-
Les accidents cortico-surrénaux du sevrage cortisonique
Nutrition de Diétet. Médecine, 1964, 198-202.

99 - WALDDEN I.-
Corticoptin and long-continued steroid therapy :
Lancet, 1960, 2 :2, 145, 321

100 - WINTER C.A., HOLLINGS E.S., STERNBERG S.S.-
The effects of androgenic hormones upon the adrenal
atrophy produced by cortisone injections and upon the anti-
inflammatory action of cortisone.
Endocr., 1958, 62, 2, 123-134.

101 - WINTER C.A., SILBER R., STORRK M.C.-
Production of reversible hypoadreno-corticism in rats by prolon
administration of cortisone.
Endocr., 1950, 47, 60-72

102 - ZIEMIS I., SMIRNOW M.E., EVANS H.M.
Direct action of the male sex hormone on the adrenal
cortex.
Endocr. 1960, 67, 97-107.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18--93
535 : 18—62